

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Offic européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer:

0 001 813  
A1

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 78101244.8

⑮ Int. Cl. 2: C 07 D 233/72  
A 61 K 31/415, C 07 C 12. 1E  
C 07 D 233/88

⑭ Anmeldetag: 27.10.78

⑩ Priorität: 28.10.77 LU 78407  
19.05.78 CH 5465/78  
06.09.78 CH 2367/78

⑪ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
18.05.79 Patentblatt 79/10

⑫ Benannte Vertragsstaaten:  
BE CH DE FR GB LU NL SE

⑬ Anmelder: F.Hoffmann-La Roche & Co.  
Aktiengesellschaft  
Abt. VEB-Pt  
CH-4002 Basel(CH)

⑭ Erfinder: Bernauer, Karl, Prof.Dr.  
Wartenbergstrasse  
CH-4104 Oberwil(CH)

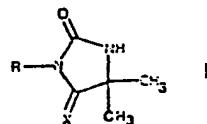
⑭ Erfinder: Link, Helmut, Dr.  
Dammerkirchstrasse  
CH-4056 Basel(CH)

⑭ Erfinder: Stohler, Harro, Dr.  
Im Ketzenvadeli 12  
CH-4102 Binningen(CH)

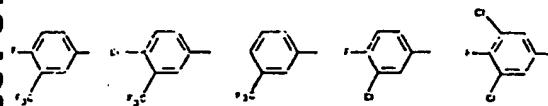
⑬ Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al,  
Patentanwälte Lederer, Meyer Lucie-Grahn-Strasse 22  
D-8000 München 80(DE)

⑯ Imidazolidinderivate und deren Herstellung, sowie entsprechende pharmazeutische Präparate.

⑰ Imidazolidinderivate der allgemeinen Formel



in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



darstellt,

sowie deren Herstellung und Verwendung als antiandrogen  
oder z.T. schistosomicid wirksame Mittel, ferner die entspre-  
chenden pharmazeutischen Präparate sowie Harnstoffderi-  
vate als Zwischenprodukte.

EP 0 001 813 A1

0001813

27. Okt. 1978

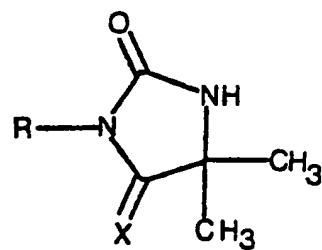
RAN 4471/7-01

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Basel/Schweiz

Imidazolidinderivate

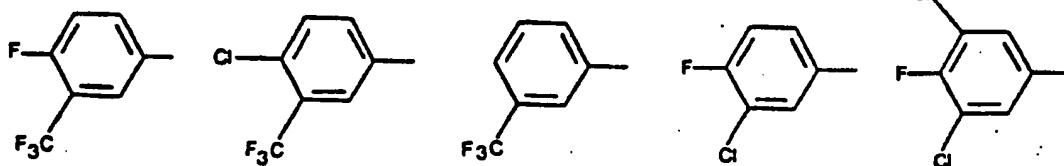
und deren Herstellung sowie entsprechende pharmazeutische  
Präparate.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Imidazolidinderivate der allgemeinen Formel



in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen

5



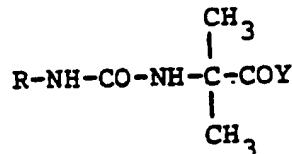
Mn/1.9.1978

darstellt.

Es wurde gefunden, dass die neuen erfindungsgemässen Imidazolidin-derivate der Formel I wertvolle therapeutische Eigenschaften besitzen; sie können demnach als Arzneimittel Verwendung finden. Beispielsweise zeichnen sie sich durch antiandrogene Wirkung aus und können demgemäß als anti-androgen wirkende Mittel verwendet werden, insbesondere zur Behandlung von Krankheiten, die mit einer erhöhten androgenen Aktivität in Verbindung stehen, wie z.B. Akne, Seborrhoe, Hirsutismus und Prostata-adenom. Besonders bevorzugte, antiandrogen wirksame Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin X Sauerstoff darstellt; darunter besonders bevorzugt ist 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin. Diejenigen der Imidazolidinderivate der Formel I, worin R eine der ersten vier der obigen Gruppen bedeutet, sind schistosomicid wirksam und können somit zur Therapie und Verhütung der Bilharziose eingesetzt werden. Bevorzugte Verbindungen sind diejenigen, worin X Sauerstoff darstellt. Ganz besonders bevorzugt wegen ihrer starken schistosomiciden Wirkung sind 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin und 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon.

Die Imidazolidinderivate der Formel I können erfindungsgemäss dadurch hergestellt werden, dass man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X Sauerstoff darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



II

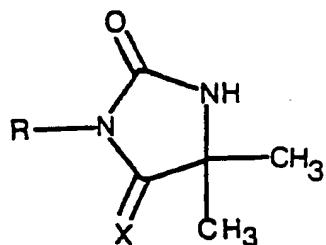
in der R die obige Bedeutung hat und Y die Gruppe -OR<sup>1</sup> oder -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> darstellt, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff

5. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

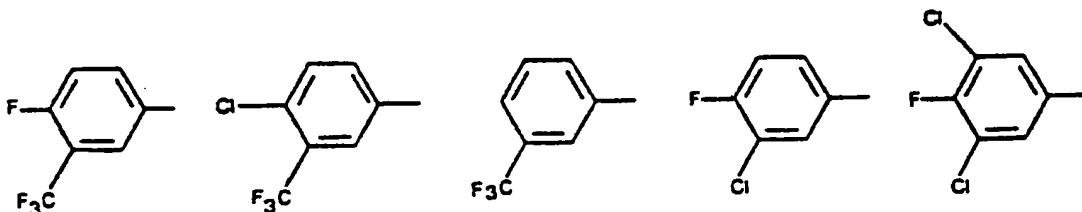
5 6. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von 1-(3-10 Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

8. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Imidazolidinderivat der allgemeinen Formel

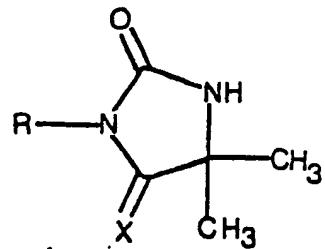


5 in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen

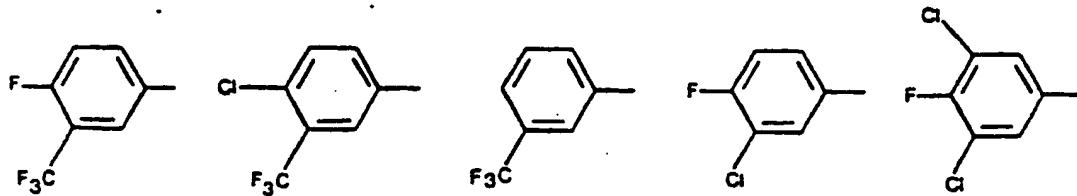


darstellt,  
als wirksamen Bestandteil mit zur therapeutischen Verab-  
reichung geeigneten, nicht-toxischen, inerten, an sich in  
10 solchen Präparaten üblichen festen und flüssigen Trägern  
und/oder Excipientien vermischt.

9. Pharmazeutisches Präparat, gekennzeichnet durch  
einen Gehalt an einem Imidazolidinderivat der allgemeinen  
Formel

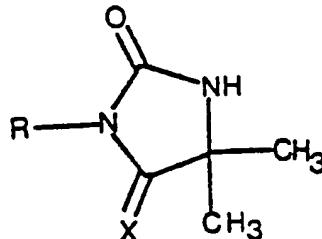


5 in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



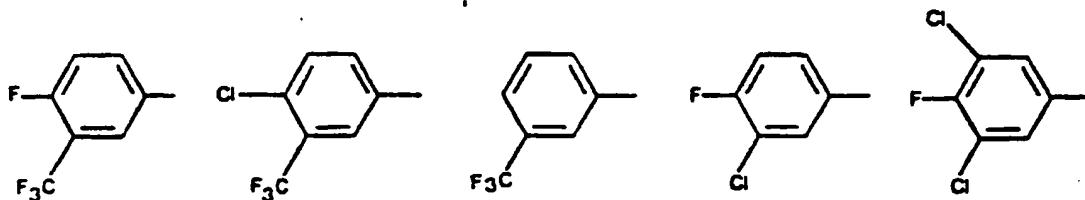
darstellt.

10. Verwendung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel



I

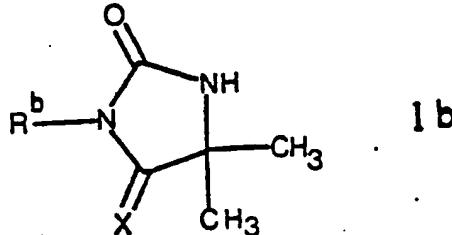
in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



darstellt,  
als antiandrogen wirksame Mittel.

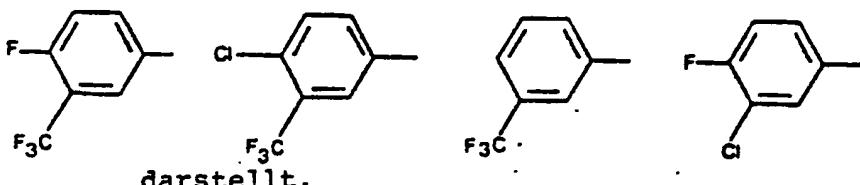
11. Verwendung von 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin nach Anspruch 10.

10 12. Verwendung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel



I b

in der X Sauerstoff oder Imino und R<sup>b</sup> eine der Gruppen



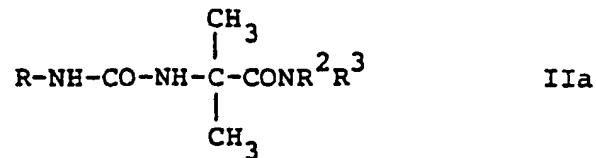
darstellt,

als schistosomicid wirksame Mittel.

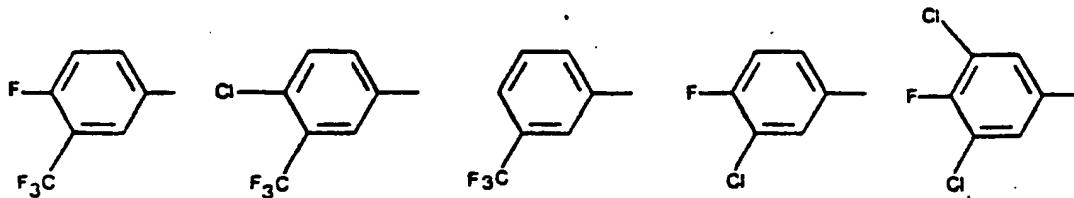
13. Verwendung von 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin nach Anspruch 12.

14. Verwendung von 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon nach Anspruch 12.

15. Harnstoffderivate der allgemeinen Formel

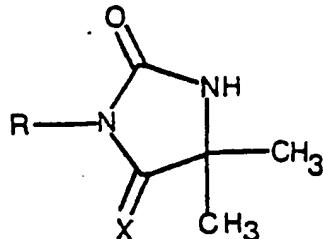


5 in der R eine der Gruppen

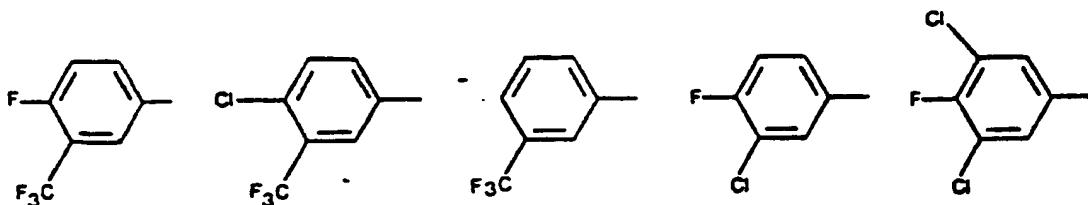


und  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  beide niederes Alkyl darstellen.

16. Imidazolidinderivate der allgemeinen Formel

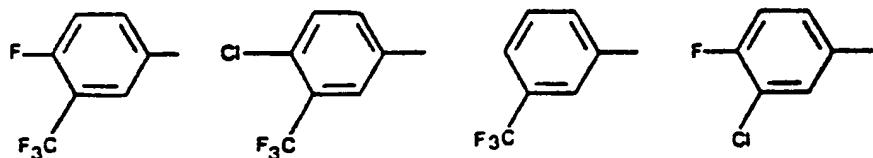


in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



5 darstellt.

17. Imidazolidinderivate gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass R eine der Gruppen



darstellt.

10 18. Imidazolidinderivate gemäss Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, dass X Sauerstoff darstellt.

19. Imidazolidinderivate gemäss Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass X Sauerstoff darstellt.

20. 3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin.

21. 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin.

22. 1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon.

Mäuse werden subcutan mit 60 Cercarien von Schistosoma mansoni infiziert. Ca. 42 Tage nach der Infektion werden die Tiere einmal bzw. (in einem weiteren Versuch) an 5 aufeinanderfolgenden Tagen mit den zu prüfenden Verbindungen

- 5 peroral behandelt. Pro Verbindung und Dosierung (mg/kg) werden 5-10 Tiere eingesetzt. Als Kontrolle dienen 10 unbehandelte Tiere. Die Sektion erfolgt 6 Tage bzw. 2-3 Wochen nach Behandlungsabschluss. Wurmpaare in Mesenterialvenen, Pfortader und Leber werden herauspräpariert und gezählt.
- 10 Die prozentuale Verteilung der Wurmpaare in Mesenterialvenen, Pfortader und Leber wird berechnet und der Zustand der Würmer (lebend, tot) registriert. Die Präparatwirkung zeigt sich in einem erhöhten Anteil der Würmer in den Gefäßen der Leber und im Auftreten toter Würmer.
- 15 Zur Auswertung vergleicht man den prozentualen Anteil lebender und toter Wurmpaare in den Gefäßen der Leber sowohl bei infizierten, behandelten Tieren als auch bei infizierten aber un behandelten Kontrolltieren. Die Bestimmung der  $VD_{50}$  (Vermizide Dosis 50%: die Dosis, die 50% der Wurmpaare abtötet) erfolgt nach der Probitmethode.
- 20

Einige Versuchsergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle II zusammengefasst:

Tabelle II

Verbindung	VD <sub>50</sub> mg/kg p.o.	
	1 mal dosiert	5 mal dosiert
3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	47	15
3-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	59	29
3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	60	32
3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin		68
1-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon	58	33
1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon	37	21

Die toxische Wirkung an der Maus (Beobachtung nach 24 Stunden) wurde ebenfalls ermittelt und geht aus der nachstehenden Tabelle III hervor:

Tabelle III

Verbindung	LD <sub>50</sub> mg/kg p.o.
3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	1250-2500
3-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	5000
3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	625-1250
3-(3-Chlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	2500-5000
1-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon	312-625
1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon	312-625
3-(3,5-Dichlor-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin	1250-2500

Die erfindungsgemässen Produkte können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche sie in Mischung mit einem für die enterale oder parenterale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial, wie Gelatine, Milchzucker, Stärke, Gummi arabicum, Magnesiumstearat, Talcum, pflanzliche Oele, Polyalkylenglykole, Vaseline u.dgl. mehr enthalten. Die Präparate können in fester Form, z.B. als Tabletten, Dragées, oder in flüssiger Form, z.B. als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Sie können Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netz- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer enthalten. Auch andere therapeutisch wirksame Stoffe können beigemischt sein.

Zweckmässige pharmazeutische Dosierungsformen enthalten etwa 10-500 mg einer Verbindung der Formel I.

Die Dosierung wird entsprechend den individuellen Erfordernissen gewählt. Zum Beispiel können diese Verbindungen in Dosierungen von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 50 mg/kg pro Tag p.o., verabreicht werden.

5        Als antiandrogene Mittel verwendbare Dosierungsformen enthalten zweckmäßig etwa 10-500 mg, vorzugsweise etwa 100 mg Wirkstoff. Die Dosierung ist beispielsweise etwa 0,1 mg/kg bis etwa 10 mg/kg pro Tag p.o., vorzugsweise etwa 1 mg/kg pro Tag p.o. Zweckmässigerweise wird diese  
10      Dosis in Anpassung an den Zustand des Patienten etwa 3-8 Monate täglich verabreicht.

Als schistosomicide Mittel verwendbare Dosierungsformen enthalten zweckmäßig etwa 100-500 mg, vorzugsweise etwa 250 mg Wirkstoff. Die Dosierung ist beispielsweise etwa 5 mg/kg  
15      bis etwa 50 mg/kg pro Tag p.o., vorzugsweise 25 mg/kg p.o. pro Tag. Diese Menge kann in einer einzelnen Dosierung oder in mehreren unterteilten Dosierungen verabreicht werden, je nach Bedürfnis des Patienten und Vorschrift des Fachmannes. Zweckmässigerweise wird diese Dosis in Anpassung an den  
20      Zustand des Patienten an einem oder an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht.

Die nachstehenden Beispiele illustrieren die Erfindung.  
Die Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

14,5 g (100 mMol) 3-Chlor-4-fluoranilin und 17,2 g (120 mMol) 2-Isocyanato-2-methylpropionsäuremethylester werden bei 140° geschmolzen und 6 Stunden bei dieser Temperatur gehalten. Der intermediär gebildete N-[(3-Chlor-4-fluorphenyl)-carbamoyl]-2-methylanilinmethylester wird nicht isoliert. Das erhaltene 3-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin wird aus Isopropanol/Methanol/Methylenchlorid kristallisiert. Nach 16-stündigem Trocknen unter stark vermindertem Druck bei 55° schmilzt das Produkt bei 165-166°.

Analyse:

Berechnet für  $C_{11}H_{10}ClFN_2O_2$  (256,66):

C 51,48, H 3,93, N 10,91, Cl 13,81%

15 Gefunden: C 51,51, H 3,78, N 11,11, Cl 13,92%.

Beispiel 2

In der in Beispiel 1 angegebenen Weise erhält man aus 3,5-Dichlor-4-fluor-anilin und 2-Isocyanato-2-methylpropionsäure-methylester und Kristallisieren aus Aether/Petroläther 3-(3,5-Dichlor-4-fluorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin, das bei 175-176° schmilzt. Der intermediär gebildete N-[(3,5-Dichlor-4-fluorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninmethylester wird nicht isoliert.

Analyse:

25 Berechnet für  $C_{11}H_9Cl_2FN_2O_2$  (291,11):

C 45,39, H 3,12, N 9,62, Cl 24,36%

Gefunden: C 45,55, H 3,19, N 9,57, Cl 24,58%.

In der gleichen Weise erhält man:

30 3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethylhydantoin; Smp. 111-112°.

Beispiel 3

Eine Lösung von 8,00 g (23,6 mMol) N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninmethylester in 20 ml 6-n wässriger Salzsäure und 20 ml Aceton werden 5 Stunden auf dem Dampfbad erwärmt und anschliessend eingeeengt. Das ausgefallene Produkt wird zuerst aus Methylenchlorid und anschliessend aus Methylenchlorid/Petroläther umkristallisiert. Nach 20stündigem Trocknen unter stark vermindertem Druck bei 50° erhält man 3-(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin vom Schmelzpunkt 152-153°.

Analyse:

Berechnet für  $C_{12}H_{10}ClF_3N_2O_2$  (306,67):  
C 47,00, H 3,29, N 9,13%

15 Gefunden: C 46,89, H 3,23, N 8,93%.

In der gleichen Weise erhält man:

3-(3-Trifluormethylphenyl)-5,5-dimethylhydantoin;  
Smp. 105-106°.

Der als Ausgangsverbindung eingesetzte N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninmethylester kann wie folgt hergestellt werden:

9,75 g (50 mMol) 5-Amino-2-chlorbenzotrifluorid und 7,15 g (50 mMol) 2-Isocyanato-2-methylpropionsäure-methylester werden bei 80° geschmolzen und 30 Minuten bei dieser 25 Temperatur gehalten. Das dabei auskristallisierte Produkt wird aus Isopropanol/Methylenchlorid umkristallisiert und 20 Stunden unter stark vermindertem Druck bei 50° getrocknet. Man erhält N-[(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninmethylester, der bei 141-142° schmilzt.

30 Analyse:

Berechnet für  $C_{13}H_{14}ClF_3N_2O_3$  (338,71): C 46,10, H 4,17,  
N 8,27%

Gefunden: C 46,17, H 4,14,  
N 8,26%.

Der als Ausgangsverbindung verwendete N-[(3-Trifluormethylphenyl)-carbamoyl]-2-methylalaninester kann in ähnlicher Weise hergestellt werden (Schmelze 120 Minuten bei 130°).

5

Beispiel 4

14,5 g (65 mMol) 3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl-isocyanat und 5,5 g (65 mMol) α-Amino-isobutyronitril werden 20 Minuten bei 100° gehalten. Das erhaltene dickflüssige Öl wird zur Reinigung an 500 g Kieselgel (Korngrösse etwa 0,06-0,2 mm) mit Methylenechlorid/Methanol chromatographiert. Das erhaltene Produkt wird aus Methylenechlorid/Petroläther kristallisiert. Nach 15-stündigem Trocknen unter stark verminderterem Druck bei 50° erhält man 1-(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon, das bei 148-149° schmilzt.

Analyse:

Berechnet für:  $C_{12}H_{11}ClF_3N_3O$  (305,69):

C 47,15, H 3,63, N 13,75, Cl 11,60%

Gefunden: C 47,11, H 3,66, N 13,84, Cl 11,86%.

20

In der gleichen Weise wird hergestellt:

1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon; Smp. 92-93° (aus Aether/n-Pentan).

Analyse:

Berechnet für:  $C_{12}H_{11}F_4N_3O$  (289,23):

C 49,83, H 3,83, N 14,53%

Gefunden: C 49,69, H 3,48, N 14,18%

Beispiel 5

61 mg (0,2 mMol) 1-(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon werden in 4 ml 0,1-n 30 wässriger Salzsäur gelöst und mit 2 ml Wasser versetzt. Die

allmählich ausfallenden weissen Nadeln werden nach 20 Stunden filtriert, mit Wasser gewaschen und 2 Stunden unter stark verminderter Druck bei 65° getrocknet. Man erhält 5 3-(3-Trifluormethyl-4-chlorphenyl)-5,5-dimethylhydantoin, das bei 156-157,5° schmilzt.

Beispiel 6

Herstellung von Tabletten nachstehender Zusammensetzung:

	Wirkstoff der Formel I	100,0 mg
10	Milchzucker	40,0 mg
	Maisstärke	34,0 mg
	Aethylcellulose	4,0 mg
	Talcum	1,8 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,2 mg</u>
15		180,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke vermischt und mit einer Lösung der Aethylcellulose in 16 ml Methylenechlorid granuliert. Das Granulat wird bei 40° getrocknet, mit dem Talcum und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten gepresst.

Gewicht einer Tablette	180 mg
Wirkstoffgehalt einer Tablette	100 mg

Beispiel 7

Herstellung von Tabletten nachstehender Zusammensetzung:

	Wirkstoff der Formel I	250,0 mg
	Milchzucker	100,0 mg
	Maisstärke	85,0 mg
	Aethylcellulose	10,0 mg
5	Talcum	4,5 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
		450,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke vermischt und mit einer Lösung der Aethylcellulose 10 in 40 ml Methylenchlorid granuliert. Das Granulat wird bei 40° getrocknet, mit dem Talcum und Magnesiumstearat vermischt und zu Tabletten gepresst.

	Gewicht einer Tablette	450 mg
	Wirkstoffgehalt einer Tablette	250 mg

15

Beispiel 8

Herstellung von Kapseln nachstehender Zusammensetzung:

	Wirkstoff der Formel I	100,0 mg
	Milchzucker	62,0 mg
	Maisstärke	12,0 mg
20	Talcum	<u>6,0 mg</u>
		180,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke homogen vermischt, durch eine Siebmaschine passiert und nach Untermischen des Talcums in Gelatinekapseln abgefüllt

25	Kapselfüllgewicht	180 mg
	Wirkstoffgehalt	100 mg

Beispiel 9

Herstellung von Kapseln nachstehender Zusammensetzung:

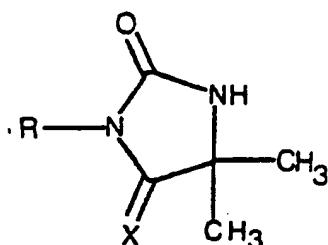
	Wirkstoff der Formel I	250,0 mg
	Milchzucker	155,0 mg
5	Maisstärke	30,0 mg
	Talcum	<u>15,0 mg</u>
		450,0 mg

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker und der Maisstärke homogen vermischt, durch eine Siebmaschine passiert und nach Untermischen des Talcums in Gelatinekapseln abge-  
10 füllt.

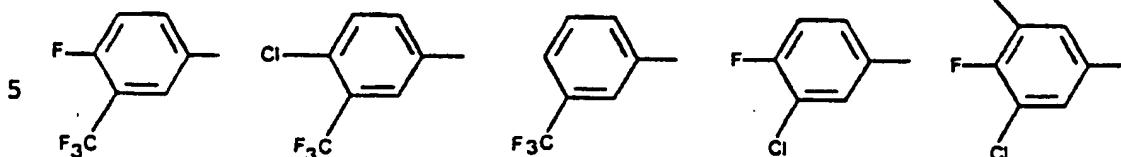
Kapselfüllgewicht	450 mg
Wirkstoffgehalt	250 mg

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von Imidazolidinderivaten der allgemeinen Formel



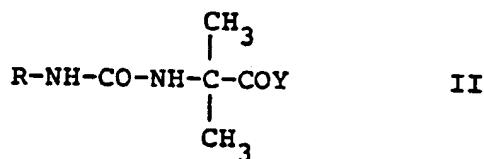
in der X Sauerstoff oder Imino und R eine der Gruppen



darstellt,

dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X Sauerstoff darstellt, eine Verbindung der allgemeinen  
10 Formel



in der R die obige Bedeutung hat und Y die Gruppe  
-OR<sup>1</sup> oder -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> darstellt, worin R<sup>1</sup> Wasserstoff  
oder niederes Alkyl und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> beide niederes  
15 Alkyl darstellen,

cyclisiert, oder dass man

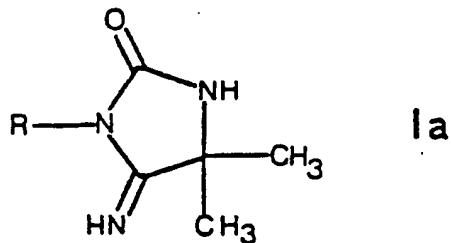
b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der X Imino bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel



III

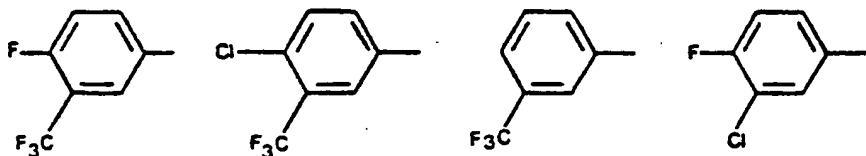
in der R die obige Bedeutung hat,  
unter wasserfreien Bedingungen mit  $\alpha$ -Amino-isobutyronitril  
umsetzt, oder dass man

5 c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der  
X Sauerstoff darstellt, eine Verbindung der allgemeinen  
Formel



in der R die obige Bedeutung hat,  
einer Hydrolyse unterwirft.

10 2. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von Imi-  
dazolidinderivaten der Formel I, worin R eine der Gruppen



darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend  
substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

15 3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von  
Imidazolidinderivaten der Formel I, worin X Sauerstoff  
darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend  
substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

20 4. Verfahren nach Anspruch 2 zur Herstellung von  
Imidazolidinderivaten der Formel I, worin X Sauerstoff  
darstellt, dadurch gekennzeichnet, dass man entsprechend  
substituierte Ausgangsverbindungen einsetzt.

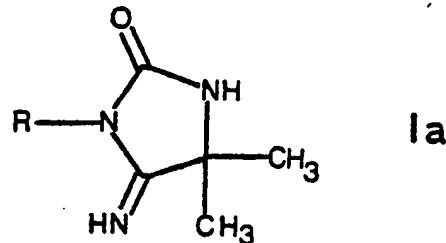
oder niederes Alkyl und  $R^2$  und  $R^3$  beide niederes  
Alkyl darstellen,  
cyclisiert, oder dass man

5 b) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der  
X Imino bedeutet, eine Verbindung der allgemeinen Formel

$R\text{-NCO}$  III

in der R die obige Bedeutung hat,  
unter wasserfreien Bedingungen mit  $\alpha$ -Amino-isobutyronitril  
umsetzt, oder dass man

10 c) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der  
X Sauerstoff darstellt, eine Verbindung der allgemeinen  
Formel



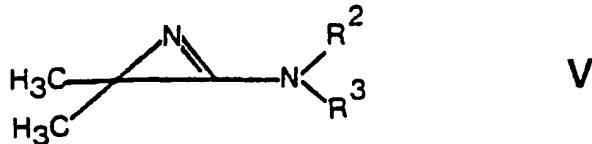
15 in der R die obige Bedeutung hat,  
einer Hydrolyse unterwirft.

Diejenigen der neuen Ausgangsverbindungen der Formel  
II, welche Säureamide darstellen, sind ebenfalls Gegenstand  
der Erfindung.

20 Nachstehend werden die verschiedenen Ausführungsformen  
des Erfindungsgemässen Verfahrens zur Herstellung der Imida-  
zolinderivate der Formel I näher erläutert.

Ausgangsamide der Formel II, d.h. Verbindungen II mit  
 $Y = NR^2R^3$ , können durch Umsetzung einer substituier-  
ten Benzhydroxamsäur der allgemeinen Formel

in der R die oben gegebene Bedeutung hat,  
mit einem Azirinderivat der allgemeinen Formel

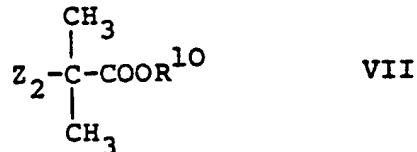


5 in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben gegebene Bedeutung haben,  
hergestellt werden. Die Reaktion gelingt in einem inerten  
organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Aether oder  
Dioxan, bei Zimmertemperatur und unter leichtem Erwärmen,  
z.B. auf 50°C.

10 Die Herstellung der Ausgangsester der Formel II, d.h.  
Verbindungen II mit Y = OR<sup>10</sup>, worin R<sup>10</sup> niederes Alkyl be-  
deutet, darstellt, kann durch Umsetzung einer Verbindung  
der allgemeinen Formel



15 unter wasserfreien Bedingungen mit einer Verbindung der  
allgemeinen Formel



20 worin R und R<sup>10</sup> die obige Bedeutung haben und  
eines der Symbole Z<sub>1</sub> und Z<sub>2</sub> Amino und das  
andere die Isocyanatgruppe -NCO darstellt,  
erfolgen. Diese Additionsreaktion kann ohne Lösungsmittelzu-  
satz, d.h. mittels einer Schmelze, oder auch durch Er-  
wärmung in einem inerten, wasserfreien Lösungsmittel, z.B.  
Tetrahydrofuran, Aether, Dioxan, Benzol oder Toluol, durch-  
geföhrt werden. Die Temperatur für die Umsetzung liegt vor-  
25 zugsweise im Bereich von etwa 0-120°C. Beim Arbeiten mit  
einer Schmelze ist darauf zu achten, dass höhere Tempera-  
turen bzw. längere Reaktionszeiten zur Cyclisation unter  
Bildung des entsprechenden Hydantoin der Formel I führt.  
Zur Isolierung eines Ausgangsesters II soll die Reaktion

deshalb rechtzeitig unterbrochen werden, was beispielsweise durch dünnenschichtchromatographische Kontrolle bewerkstelligt werden kann. Es ist jedoch bevorzugt, den Ester der Formel II nicht zu isolieren, sondern die Reaktion bis zur Bildung 5 des entsprechenden Hydantoin der Formel I laufen zu lassen (wie nachstehend ausgeführt).

Zur Herstellung einer Carbonsäure der Formel II, d.h. einer Verbindung II mit Y = Hydroxy, kann man ein Amid der Formel II in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie 10 z.B. Methanol oder Aethanol, lösen und mit wässrigem Alkali, z.B. Natron- oder Kalilauge, bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches behandeln. Die entsprechende Carbonsäure der Formel II wird in üblicher Weise durch Neutralisation des gebildeten Car-15 bonsäuresalzes, beispielsweise mit einer Mineralsäure, erhalten.

Die erfindungsgemäße Cyclisation der Ausgangsverbindungen der Formel II führt zu Hydantoinen der Formel I, d.h. Verbindungen I mit X = Sauerstoff. Diese Cyclisation 20 erfolgt z.B. unter den Bedingungen einer sauren Hydrolyse, vorzugsweise durch Behandeln mit einer wässrigen Mineralsäure, wie wässriger Salzsäure. Die Hydrolyse von Amiden der Formel II erfolgt vorteilhaft in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. Tetrahydrofuran, oder 25 Dioxan, und bei etwa Raumtemperatur, wobei auch bei höheren Temperaturen, z.B. bis zur Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gearbeitet werden kann. Der Ringschluss von Estern oder Carbonsäuren der Formel II erfolgt bevorzugt mit einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie Aceton, Methyl-30 äthylketon, Tetrahydrofuran, Dimethoxyäthan oder Dioxan. Ein bevorzugtes Cyclisierungsmittel ist 6-n wässrige Salzsäure und Aceton in einem Gewichtsverhältnis von etwa 1:1. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, wobei auch niedriger Reaktionstemperaturen, z.B. bis Raumtemperatur, 35 mit entsprechend längeren Reaktionszeiten angewendet werden.

können. Ausgangsester der Formel II können ebenfalls durch Erwärmen ohne Lösungsmittel, d.h. mittels einer Schmelze, cyclisiert werden. Die Temperatur für diese Schmelzreaktion liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 100-200°C, insbesondere im Bereich von etwa 120-160°C. Nach einer bevorzugten Ausführungsform wird diese Cyclisierung durch Einsatz der für die Herstellung der Ausgangsester der Formel II verwendbaren Verbindungen der obigen Formeln VI und VII durchgeführt, wobei die Reaktion durch Wahl genügender Reaktionszeit bzw. Reaktionstemperatur ohne Isolierung der intermediär gebildeten Ester der Formel II bis zum gewünschten Cyclisationsprodukt, d.h. Hydantoin der Formel I, läuft. Die Reaktion kann beispielsweise dünnsschichtchromatographisch verfolgt werden.

15 Die erfindungsgemäße wasserfreie Umsetzung des Iso-cyanats der Formel III mit  $\alpha$ -Amino-isobutyronitril führt zu Imidazolidinderivaten der Formel I, worin X Imino bedeutet. Die Reaktion kann unter den gleichen Bedingungen durchgeführt werden wie die oben beschriebene Cyclisation unter Verwendung von Verbindungen der Formeln VI und VII, d.h. mittels einer Schmelze. Es ist auch möglich, das Iminoderivat durch Erhitzen der Ausgangsverbindungen mit einem ätherischen Lösungsmittel, z.B. mit Dioxan oder Dimethoxyäthan, zu erhalten.

25 Die erfindungsgemäße Hydrolyse der Ausgangsverbindungen der Formel Ia führt zu entsprechenden Hydantoinen der Formel I, d.h. Verbindungen I mit X = Sauerstoff. Die Hydrolyse kann, gegebenenfalls unter Zusatz eines inerten Lösungsmittels, durch Behandeln z.B. mit einer Mineralsäure, wie Salzsäure, bei einer Temperatur zwischen der Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.

35 Die Verbindungen d r Formel I sind zum Teil kristalline, feste Substanzen, die in niederen Alkanolen, wie Methanol oder Aethanol, in Dimethylsulfoxid, Dimethyl-

formamid und Hexamethylphosphorsäuretriamid und z.T. auch in chlorierten Kohlenwasserstoffen, wie Chloroform, Methylenchlorid und Tetrachlorkohlenstoff, relativ gut löslich und in Aether, Benzol, und Wasser relativ schwerlöslich sind.

5        Wie gesagt, besitzen die erfindungsgemäßen Endprodukte der Formel I antiandrogene Wirkung. Diese Wirkung kann z.B. durch folgenden Versuch nachgewiesen werden:

Einer Gruppe von 5 männlichen, sterilisierten Ratten  
10 werden täglich während 7 Tagen jeweils 10 mg des zu untersuchenden Präparates pro kg zusammen mit 0,5 mg Testosteronpropionat pro kg s.c. verabreicht. 2 Kontrollgruppen zu jeweils 5 Ratten erhalten jeweils keine Behandlung bzw. nur Testosteronpropionat. Die Gewichtsabnahme der ventralen  
15 Prostata und der Samenblase gibt ein Mass für die antiandrogene Wirkung.

Die nachstehende Tabelle I gibt über einige Versuchsergebnisse Aufschluss.

Tabelle I

Verbindung	Ventrale Prostata mg	Samenblase mg
Kontrolle	7,6 $\pm$ 0,4	6,3 $\pm$ 0,5
Testosteronpropionat	69,0 $\pm$ 3,9	47,0 $\pm$ 3,1
3-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	25,0 $\pm$ 1,0	23,0 $\pm$ 1,6
Kontrolle	8,0 $\pm$ 0,4	6,3 $\pm$ 0,4
Testosteronpropionat	59,0 $\pm$ 2,0	42,0 $\pm$ 1,6
1-(3-Trifluormethyl-4-chlor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon + Testosteronpropionat	29,0 $\pm$ 2,2	24,0 $\pm$ 0,6
3-(3-Trifluormethyl-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	35,0 $\pm$ 1,9	29,0 $\pm$ 1,4
3-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	21,0 $\pm$ 1,0	18,0 $\pm$ 0,9
Kontrolle	14 $\pm$ 1	24 $\pm$ 2
Testosteronpropionat	121 $\pm$ 13	100 $\pm$ 9
1-(3-Trifluormethyl-4-fluor-phenyl)-5-imino-4,4-dimethyl-2-imidazolidinon + Testosteronpropionat	31 $\pm$ 4	30 $\pm$ 2
Kontrolle	22 $\pm$ 2	48 $\pm$ 4
Testosteronpropionat	184 $\pm$ 8	145 $\pm$ 7
3-(3,5-Dichlor-4-fluorphenyl)-5,5-dimethyl-hydantoin + Testosteronpropionat	72 $\pm$ 9	62 $\pm$ 3

Die schistosomide Wirkung der oben definierten erfundungsgemässen Endprodukte kann durch folgenden Versuch nachgewiesen werden:



Europäisches  
Patentamt

EUR PÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0001813

Nummer der Anmeldung

EP 78 101 244.8

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
-	<u>US - A - 3 676 456 (CIBA-GEIGY)</u> * Spalte 1 * --	1	C 07 D 233/72 A 61 K 31/415 C 07 C 127/19 C 07 D 233 /88
-	<u>DE - A - 1 915 689 (GEIGY)</u> * Ansprüche 8, 12 * --	1,9	
-	<u>DE - A - 2 649 925 (ROUSSEL-UCLAF)</u> * Ansprüche 4, 5 * --	1,9	
-	<u>DE - A - 1 958 183 (SUMITOMO)</u> * Ansprüche 1, 10 * --	1,9, 16	A 61 K 31/415 C 07 C 127/19 C 07 D 233/72 C 07 D 233/88
-	<u>BE - A - 629 779 (IMPERIAL CHEMICAL)</u> * Ansprüche 1, 4 bis 6, 10 * ----	1,9, 16	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
<p>X: von besonderer Bedeutung      A: technologischer Hintergrund      O: nichtschriftliche Offenbarung      P: Zwischenliteratur      T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze      E: kollidierende Anmeldung      D: in der Anmeldung angeführtes Dokument      L: aus andern Gründen angeführtes Dokument      &amp;: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			
<input checked="" type="checkbox"/>	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.		
Recherchenort	B rlin	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
		01-02-1979	FROELICH